基于生物信息学探讨杜仲叶治疗癫痫的作用机制和物质基础

魏明星，唐文雅，张帅男，李煦照*

（贵州中医药大学 药学院，贵州 贵安新区 550025）

摘 要：

[目的] 基于生物信息学技术研究杜仲叶治疗癫痫的作用机制和物质基础。**[方法]** 运用 LC-MS 技术获得杜仲叶成分，并通过 SuperPred 数据库和 GeneCards 等数据库获得成分和疾病靶点， 运用 Cytoscape 软件建立网络图；使用 Metascape 数据库进行富集分析；使用 CB-dock 软件进行分子对接。 **[结果]** 共筛选出杜仲叶 113 个活性成分及 531 个靶点，29880 个癫痫疾病靶点，57 个交集靶点，9 个核心靶点；主要涉及的信号通路包括癌症通路、5-羟色胺突触等通路有关。**[结论]** 杜仲叶治疗癫痫的作用机制可能与炎症反应相关，为进一步药理学实验提供了科学的理论依据。

关键词：杜仲叶；癫痫；生物信息学；分子对接；作用机制；物质基础；

To Explore the Mechanism and Material Basis of Eucommiae Folium in the Treatment of Epilepsy Based on Bioinformatics Analysis

WEI Mingxing, TANG Wenya, ZHANG Shuainan, LI Xuzhao *

（*College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guian new area* 550025, *China*）

Abstract:

[Objective] Research on the mechanism and substance basis of Eucommia Folium treating epilepsy based on bioinformatics technology. **[Methods]** Using LC-MS technology to obtain the components of Eucommiae Folium, and obtaining the components and disease targets through the SuperPred database and GeneCards database. Using Cytoscape software to establish network maps; Perform enrichment analysis using Metascape database; Use CB-dock software for molecular docking. **[Results]** A total of 113 active ingredients and 531 target points were screened from the Eucommiae Folium, with 29880 epilepsy disease target points, 57 intersection target points and nine core target points. The main related signaling pathways include cancer pathways, serotonin synapse, etc. **[Conclusions]** The mechanism of Eucommiae Folium in treating epilepsy may be related to inflammation response, providing a scientific theoretical basis for further pharmacological experiments.

Keywords: Eucommiae Folium; Epilepsy; Bioinformatics; Molecular docking; Mechanism of action; Material basis;

癫痫是一种由于中枢神经元非正常放电引发的慢性神经系统疾病，已成为中国第二大常见神经系统疾病，略次于头痛[1]，全球约有 7000 万例病例，患病率约为 5%，与一般人群相比，癫痫患者的死亡率显著高出 2 至 3 倍[2, 3]。我国平均每年约有 40 万新发病例[4]。癫痫发作存在不可预测和反复发作的特质[5, 6]。由于

基金项目：国家自然科学基金项目（82060725）

作者简介：*通信作者：李煦照（1986-），男（汉族），广东汕头人，副教授，博士，硕士研究生导师，主要从事中药生物标签探索及系统药理学研究,E-mail: xuzhaoli86@yeah.net。

癫痫病因病机复杂，尚缺乏确切的治愈方法。目前主要通过口服抗癫痫药物来控制临床发作，但仍有一部分患者病情难以得到控制，从而导致高死亡率的发生。近年来大量临床报道证实了中医药治疗癫痫对控制癫痫发作及改善癫痫伴发症状有良好的疗效[7]。中医由病因病机认识并论治痫病，经验丰富，传统经方和现代组方均疗效显著[8, 9]，具有副作用小、多靶点和减少癫痫并发症发作的优势[10]。癫痫在中医属于痫病范畴，最早可追溯至《黄帝内经》，中医学认为癫痫是一种以神智异常为主的发作性疾病，主要表现为突发昏扑、强直痉挛、移时苏醒等症状[11]。施茜馨[12]等认为，在中医理论体系中，癫痫的病机核心在于痰气逆乱，肝气疏泄调畅是保障脾胃和神志功能正常的前提。

杜仲叶（Eucommiae Folium，EF）于 2005 年首次被收入《中国药典》一部[13]。根据 2020 版中国药典记载，杜仲叶为杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv.的干燥叶。具有补肝肾，强筋骨，用于肝肾不足，头昏目眩，腰膝酸痛，筋骨萎软等功效[13]。现代药理研究表明，杜仲叶具有抗炎，抗氧化、神经保护[14-16]等作用。杜仲叶提取物具有良好的神经保护活性，并具有治疗神经退行性疾病的潜力[17]。研究发现，杜仲叶中含有杜仲同种成分，只是含量的不同[18]，如酚类物质主要存在于叶中，杜仲的酚类成分起着重要作用，它解释了杜仲的抗氧化能力[19]。从杜仲叶中提取出的化合物具有抑制炎症因子产生的作用，可以发挥抗神经炎症的作用[20]。

网络药理学和分子对接是以生物信息学为基础的新兴学科，运用整合数据、差异分析和多路径多靶标从分子层面探究药物的作用机制，为新药研发以及药物安全使用提供理论参考[21]。因为目前针对癫痫的发病机制尚不清楚，因此本研究借助网络药理学、生物信息学、分子对接方法从分子蛋白水平探究杜仲叶治疗癫痫的作用机制，为后续实验研究提供思路及理论基础。

1.资料与方法

1.1 杜仲叶成分的筛选和预测靶点的获取

通过 LC-MS 技术获得化合物的成分，得到化学成分之后，运用 Pubchem 数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)获得每个成分的 smiles 号，将 smiles 号输入到 superprediction 数据库(https://www.rcsb.org/)当中进行预测化学成分靶点，选取成分 98%的预测 uniprotID 和已知的成分 ID 进行合并去重，最后通过 Uniprot 数据库（https://www.uniprot.org/）将数据合并获得靶蛋白规范名称。

1.2 获取癫痫相关疾病靶点

采用 GeneCards 数据库(https: //www.genecards.org)、OMIM 数据库(https: //omim.org)、CTD 数据库（http://ctdbase.org/）、TTD 数据（http://db.idrblab.net/ttd/），并以“epilepsy”为关键词检索其在数据库中的相关疾病靶点，将数据导入 Excel 表格当中，取去交集删除重复靶点，得到癫痫的疾病靶点。以“human”为主要筛选条件，通过 Uniprot 数据库将所得癫痫的疾病靶点的蛋白名转化为基因名。

1.3 构建核心基因的蛋白质互作网络(PPI)

将疾病相关靶点、药物对应的共有基因导入 Venny 2.1 在线工具，绘制韦恩图，得到共同靶点基因。将其名称输入 String 数据库（https:/ /string-db.org/cgi/input.put.l），按“multiple proteins”及“Homo sapiens”检索，最低相互作用阈值设置为“中等置信度 ＞ 0.4”并隐藏游离节点，其他设置被设置为默认即可得到 PPI。下载 STRING 数据库中蛋白质-蛋白质互作的 tsv 格式文件。

1.4 构建疾病-药物-中药活性成分-交集靶点网络模型

将交集靶点导入 STRING 数据库构建蛋白相互作用网络，并将 PPI 网络导入 Cytoscape 软件筛选核心靶点，同时构建“药物-有效成分-靶点-疾病”相互作用网络，并运用 CytoNCA 插件分析拓扑参数以筛选主要活性成分。

1.5 基因本体(GO)富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

运用 Metascape 平台(http://metascape.prg/gp/index.html)具有全面的注释功能，基因注释数据每月更新。将交集靶点输入到该数据库，进行 GO 和 KEGG 分析，获得杜仲叶治疗癫痫的生物学过程、细胞组分、分子功能和相关信号通路关系。将数据文件下载，并在微生信网站（http://www.bioinformatics.com.cn/）进行可视化处理。

1.6 分子对接

通过 Pubchem 网站检索获取化合物的 SDF 结构文件，通过 Uniprot 数据库获得受体的 PDB 结构文件，然后运用 CB-dock 网站设置空腔数为 5，并进行分子对接。

2.结果

2.1 杜仲叶化学成分筛选

通过 LC-MS 技术共获得 113 个成分，基于 SuperPred 数据库收集 113 个活性成分的作用靶点，选取 98%和已知的 ID 经过去重之后，共获得 60 个成分靶点。

2.2 癫痫疾病相关靶点

从数据库 GeneCards 中获取 778 条关于癫痫靶点信息、CTD 中获取 29880 条关于癫痫靶点信息，OMIM 中获取 645 条关于癫痫靶点信息，TTD 中获取 34 条，合并 4 个数据库数据库，以 CTD 数据库为准，运用 Excel 剔除重合基因后，共检索出 29880 个相关基因信息。利用韦恩图获得成分与疾病的交集靶点，如图 1 所示。

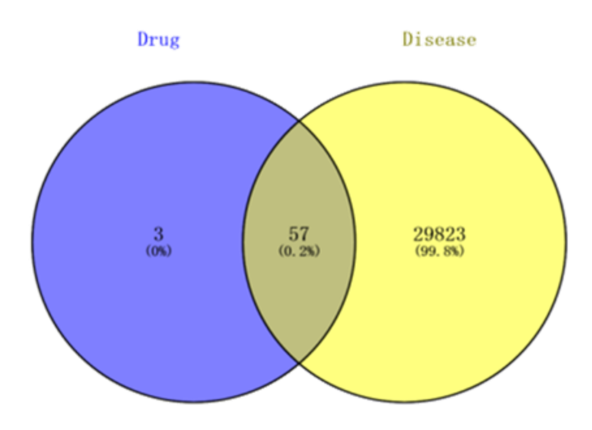


图 1 药物-疾病韦恩分析图

2.3 杜仲叶活性成分-靶点-药物-疾病网络构建与 PPI 分析

运用“CytoNCA”插件筛选出杜仲叶治疗癫痫 5 个主要活性成分槲皮素(quercetin)、杨梅素（Myricetin）、山奈酚（Kaempferol）、异槲皮素（Isoquercitin）、金丝桃苷（Hyperoside）。网络图共由 122 个节点和 310 条边组成，如图 2 所示。根据平均自由度与最大自由度之间筛选核心网络，如图 3 所示。筛选的核心基因以自由度大小排序: 肿瘤坏死因子（24）、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶 Src（21）、缺氧诱导因子（21）、前列腺素合酶 2（21）、基质金属蛋白酶 9（17）、丝氨

酸/苏氨酸蛋白激酶（17）、血管内皮生长因子（16）、丝裂原活化蛋白激酶 1（16）、肝细胞生长因子受体（13）。

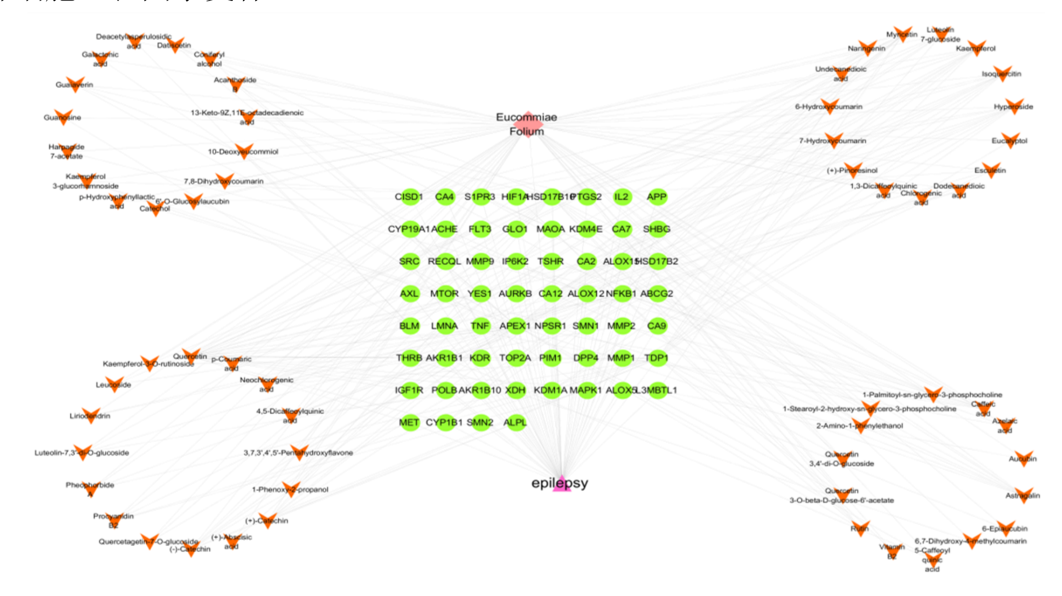


图 2 杜仲叶治疗癫痫的“疾病-靶点-成分-药物”网络图

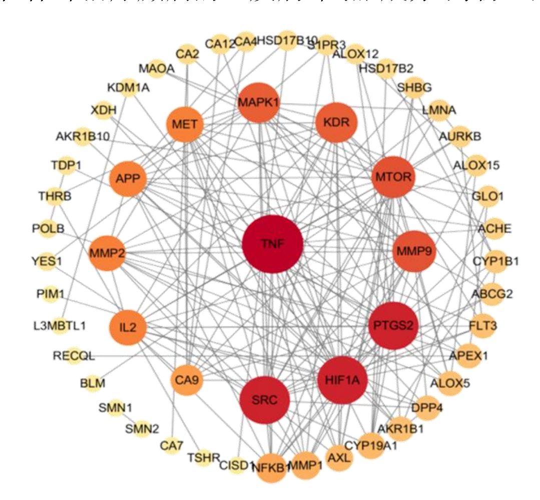


图 3 蛋白质与蛋白质相互作用网络图(依据度值进行作图，度值越大，靶点的面积越大）

2.4 富集分析结果

运用 Metascape 数据库进行 GO 和 KEGG 分析，并根据 P-value<0.01 作为筛选条件，一共得到了 597 个 BP 条目，43 个 CC 条目，44 个 MF 条目，根据 FDR 值筛选前十进行分析，如图 4 所示。KEGG 分析，共得到了 91 条通路，取前十进行分析，如图 5 所示。

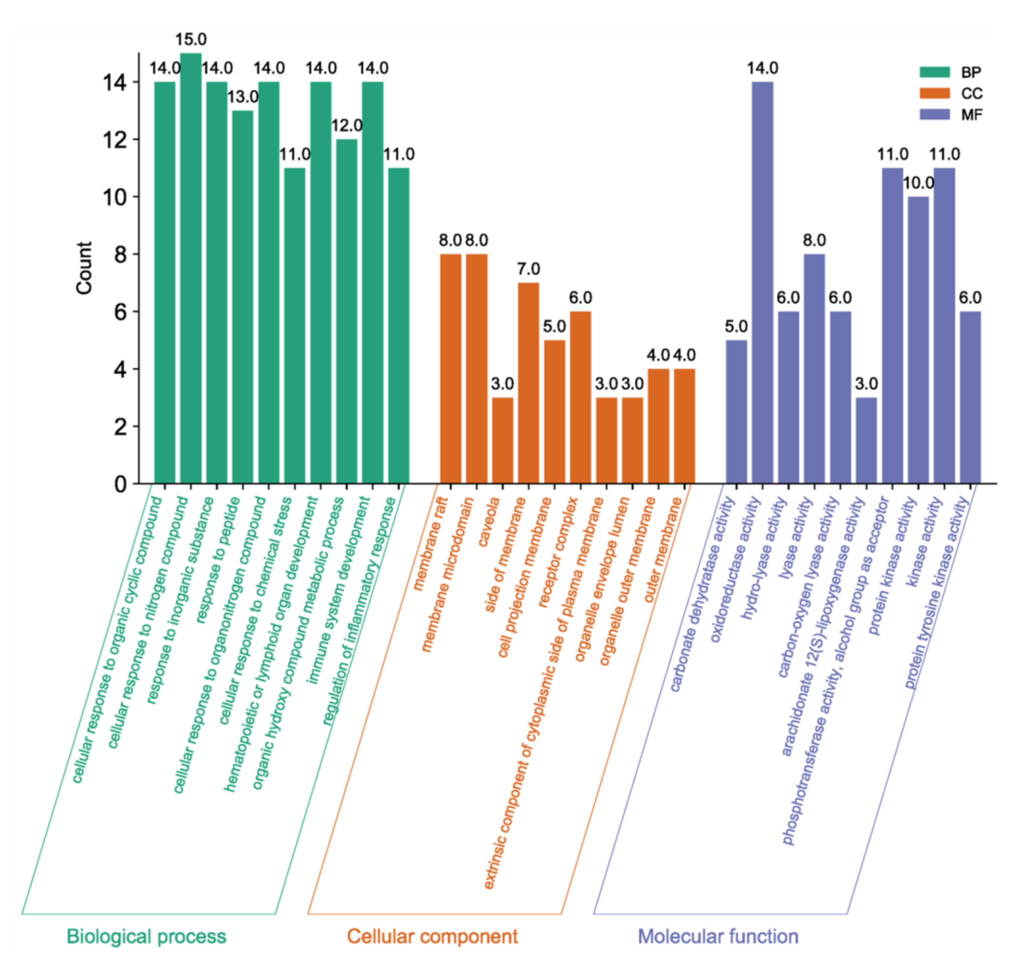


图 4 GO 富集分析

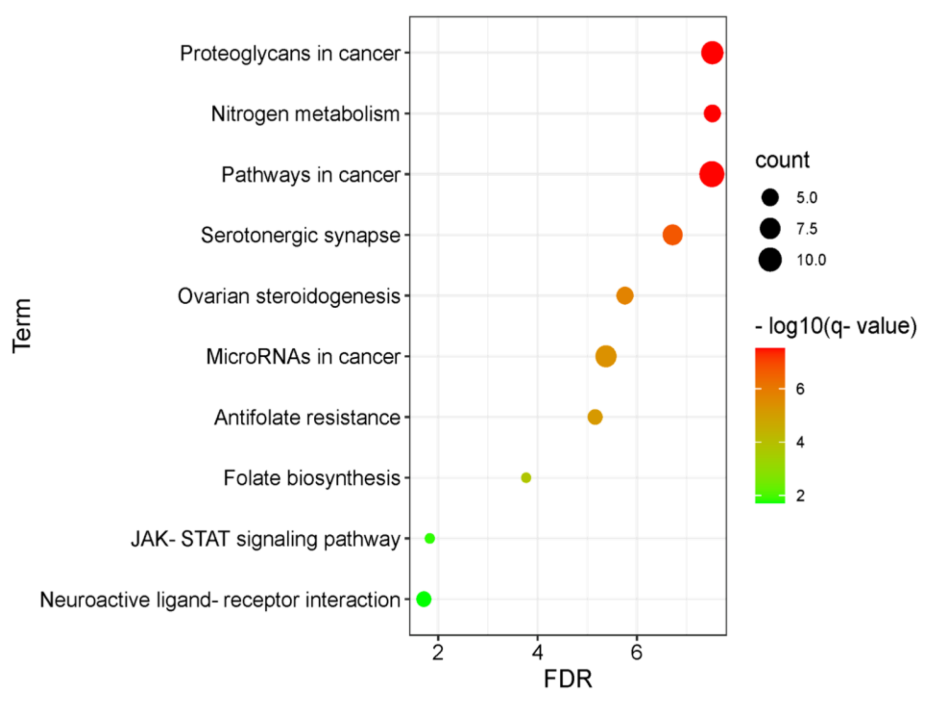


图 5 KEGG 通路富集分析气泡图 （x 轴代表 FDR，y 轴代表 Term,颜色 Pvalue，点大小用 count 表示）

2.5 分子对接结果

活性成分与靶点的分子对接，见表 1。在 45 对分子对接关系中，呈现了重要靶点和有效成分间对接后的结合能，其中结合能均小于等于-5kJ/mol，揭示了靶点与成分间多为稳定。本研究选取了槲皮素、杨梅素、山奈酚、异槲皮素、金丝桃苷五个成分分别与 TNF、HIF1A、PTGS2、MMP9、SRC、MTOR、KDR、MAPK1、MET 九个基因相互结合的程度。

表 1 分子对接结果

名称	TNF	SRC	HIF1A	PTGS2	MMP9	MTOR	KDR	MAPK1	MET
槲皮素	-7.1	-8.9	-7.2	-9	-8.4	-8.1	-8.7	-8.4	-8
杨梅素	-7	-8.4	-7.2	-8.1	-8.3	-8.3	-8.7	-8	-7.9
山奈酚	-6.8	-8.5	-7.3	-8.4	-8	-7.8	-8.7	-8.2	-7.5
异槲皮素	-7.2	-8.3	-7.6	-8.5	-8.6	-8.8	-9.1	-8.3	-9
金丝桃苷	-6.7	-8.1	-7.3	-8.3	-9.2	-9.2	-9.6	-8.6	-8.8

3.讨论

生物信息学的兴起源于对生物信息进行全面概要分析的最新进展，为创新的治疗选择提供了潜力[22]。本研究旨在确定杜仲叶治疗癫痫疾病中的关键基因和成分，并使用生物信息学分析解释潜在机制。

本次研究共筛选出杜仲叶的核心成分 5 个、核心靶点 9 个，共涉及 91 条主要的通路以及 684 个生物过程。“疾病-靶点-成分-药物”网络显示杜仲叶的的主要成分等有效成分槲皮素、杨梅素、山奈酚、异槲皮素、金丝桃苷能协同作用于多个靶点。槲皮素是一种植物衍生的黄酮类化合物，具有多种药理活性。新出现的证据证明了槲皮素的抗癫痫作用[23]。研究表明，槲皮素具有抗炎、抗感染、神经保护等药理作用[24]。在之前的研究发现，槲皮素显示出对癫痫具有治疗作用，槲皮素主要通过改善氧化损伤和下调炎症反应[25, 26]。在红藻氨酸（KA）（10mg/kg）诱导的模型中在 BALB/c 小鼠癫痫发作中，槲皮素治疗显著降低了 KA 诱导的癫痫发作活性，与 KA 治疗组相比，槲皮素治疗组癫痫发作评分降低。杨梅素在结构上类似于槲皮素，据报道，它与黄烷醇类黄酮类的其他成员具有许多相似的功能[27]，具有多种生物活性，包括抗氧化[28]、防止神经系统疾病损伤[29]、抗癫痫[30]和抗炎作用[31]。山奈酚是一种多酚，广泛存在于水果、蔬菜和草药中。研究表明山奈酚具有抗炎作用[32]。异槲皮素具有抗氧化、抗炎的活性，被认为神经保护剂[33, 34]。金丝桃苷通过增强抗氧化剂水平和减少自噬作用来保护海马 CA3 区免受癫痫引起的神经元损害[35]。

此外，我们分析了作用于机体的 9 个核心靶点，分别是 TNF、SRC、MTOR、KDR、HIF1A、MET、MMP9、PTGS2、MAPK1。TNF 是一种炎症因子，癫痫发作伴随着肿瘤坏死因子 α（TNFα）的增加[36]。炎性因子过度表达可增加谷氨酸的释放，导致海马硬化，从而诱导癫痫。SRC 家族激酶的失调会导致癫痫发生。SRC 在癫痫中的激活可能由炎症反应引起，并参与癫痫的发生[37, 38]。MTOR 信号的激活与癫痫状态下的炎症反应有关，当癫痫发作时，MTOR 会上调，从而引

发癫痫[39]。KDR 也称 VEGFR-2，在癫痫发作时 VEGFR-2 会被激活，血管生成通过血管内皮生长因子诱导的炎症与血脑屏障通透性增加相关，影响局部血管网络，从而触发神经炎症因子，并促进萎缩和癫痫发作的进展[40]。研究表明，HIF-1α 会导致 TNF-α 上调，抑制 HIF-1α 显著减弱了这些脑区放大的 TNF-α，在癫痫发生过程中，HIF-1α 在这些特定脑区活性的增强通过 TNF-α 机制促进了神经元损伤[41]。Met 的小分子抑制剂(Inh)能够阻止炎症信号转导，限制小胶质细胞聚集。Met 的激活可能导致反应性表型的诱导，并导致炎症细胞因子的诱导[42]。MMP-9 通过改变血脑屏障和细胞死亡，参与癫痫灶的形成、癫痫发作后炎症过程的激活[43]。PTGS2 是一种重要的促炎介质，在炎症中会被强烈激活，促炎介质(TNF-α、PTGS2)水平的升高被认为是癫痫中涉及激活 NF-kB 影响神经炎症的中枢传播的细胞外扩散通路引起的[44]。MAPK1 也称 P38 或 ERK，ERK 是一种炎症介质，在癫痫发作时，ERK 上调导致癫痫发作[45]。用 ERK 抑制剂降低了癫痫发作引起的 ERK 和 p38 激活，并显着降低了初发癫痫发作对 CA3 神经元的保护作用[46]。

综上所述，生物信息学可以用于杜仲叶治疗癫痫的作用机制和物质基础的分析。杜仲叶当中的多个化学成分主要影响了癫痫的炎症过程而发挥治疗癫痫的作用。

参考文献：

[1]Zhang S N, Li H M, Liu Q, et al. Eucommiae Folium and Active Compounds Protect Against Mitochondrial Dysfunction-Calcium Overload in Epileptic Hippocampal Neurons Through the Hypertrophic Cardiomyopathy Pathway [J]. *Neurochemical research*, 2023, 48(9): 2674-86.

[2]Pong A W, Xu K J, Klein P. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy [J]. *Current opinion in neurology*, 2023, 36(2): 77-85.

[3]张孟周，孙英富，侯伟良，等. 癫痫发作伴发急性心肌梗死死亡法医学鉴定 1 例 [J]. 中国法医学杂志, 2023, 38(01): 95-6.（Zhang Mengzhou, Sun Yingfu, Hou Weiliang, et al. A Forensic Medical Examination of One Case of Epilepsy Complicated with Acute Myocardial Infarction [J]. Chinese Journal of Forensic Medicine, 2023, 38(01): 95-6.）

[4]屈若为，王召楠，王石峰，等. 基于真实头模型与多偶极子算法的癫痫致痫灶脑电溯源方法研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2023, 40(02): 272-9.（Qu Ruowei, Wang Zhaonan, Wang Shifeng, et al. Research on Epileptic Focus Brain Electrical Tracing Methods Based on Real Head Model and Multipole Method [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2023, 40(02): 272-9.）

[5] 蒋梦蝶，王梦莹，张俊梅，等. 癫痫患者疾病恐惧感的研究进展 [J]. 中华护理教育, 2023, 20(03): 377-80.（Jiang Mengdie, Wang Mengying, Zhang Junmei, et al. Research Progress on Fear of Disease in Epileptic Patients [J]. Chinese Nursing Education, 2023, 20 (03): 377-80.）

[6]Kanner A M, Bicchi M M. Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review [J]. *Jama*, 2022, 327(13): 1269-81.）

[7]袁斯远，刘金民. 基于数据挖掘研究现代中医治疗癫痫的辨证用药规律 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4044-9.(Yuan Siyuan and Liu Jinmin. Research on the Syndrome-Based Drug Use Rule of Modern Chinese Medicine for Treating Epilepsy Based on Data Mining [J]. Journal of Integrated Traditional and Western Medicine and Cardiovascular Diseases, 2021, 19(23): 4044-9.)

[8]Yuan X, Li Z, Wang X T, et al. [Roles and mechanisms of traditional Chinese medicine and its active ingredients in treating epilepsy] [J]. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*, 2019, 44(1): 9-18.

[9]张媛，聂莉媛，张青，等. 中医药治疗癫痫的系统评价 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5266-70.(Zhang

Yuan, Nie Liyuan, Zhang Qing, et al. Systematic Review of Traditional Chinese Medicine Treatment for Epilepsy [J]. Zhonghua Chinese Medicine Journal, 2016, 31 (12): 5266-70.)
[10] 孙宇丹，刘毅. 癫痫中医辨证论治及针药治疗研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2016, 14(17): 2007-10.(Sun Yudan, Liu Yi. Research on Syndrome Differentiation and Acupuncture and Medication Treatment of Epilepsy [J]. Journal of Integrated Traditional and Western Medicine for Cardio-cerebrovascular Diseases, 2016, 14(17): 2007-10.)
[11] 陈汉江，张喜莲，刘璇，等. 浅析调肝八法在儿童癫痫治疗中的应用 [J]. 中华中医药杂志，2014, 29(01): 155-8.(Chen Hanjiang, Zhang Xiulian, Liu Xuan, et al. Brief Analysis on the Application of Eight Regulating Liver Methods in the Treatment of Childhood Epilepsy [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 29(01): 155-8.)
[12] 施茜馨，马融，张喜莲，等. 基于脑肠轴理论探讨中医从肝脾论治癫痫研究进展 [J]. 中华中医药杂志，2019, 34(10): 4761-4.(Shi Xinxin, Ma Rong, Zhang Xilan, et al. To Explore the Research Progress of Chinese Medicine Treating Epilepsy from the Perspective of Gastroenteric Axis Theory [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 34(10): 4761-4.)
[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京；中国医药科技出版社. 2020.173.(National Pharmacopoeia Commission. Compendium of the People's Republic of China [M]. Beijing; China Medical Science and Technology Press. 2020.173.)
[14] Yuan T Y, Fang L H, Lv Y, et al. [Advance in study on pharmacological effect of Eucommiae Folium] [J]. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*, 2013, 38(6): 781-5.
[15] Luo D, Or T C, Yang C L, et al. Anti-inflammatory activity of iridoid and catechol derivatives from Eucommia ulmoides Oliver [J]. *ACS chemical neuroscience*, 2014, 5(9): 855-66.
[16] Zhao Y, Tan D C, Peng B, et al. Neuroendocrine-Immune Regulatory Network of Eucommia ulmoides Oliver [J]. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2022, 27(12): 3697.
[17] Han R, Yu Y, Zhao K, et al. Lignans from Eucommia ulmoides Oliver leaves exhibit neuroprotective effects via activation of the PI3K/Akt/GSK-3β/Nrf2 signaling pathways in H(2)O(2)-treated PC-12 cells [J]. *Phytomedicine* : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2022, 101(154124.
[18] Fu H, Bai X, Le L, et al. Eucommia ulmoides Oliv. Leaf Extract Improves Erectile Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Protecting Endothelial Function and Ameliorating Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Function [J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine* : eCAM, 2019, 2019(1782953.
[19] He X, Wang J, Li M, et al. Eucommia ulmoides Oliv.: ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2014, 151(1): 78-92.
[20] Han R, Yuan T, Yang Z, et al. Ulmoidol, an unusual nortriterpenoid from Eucommia ulmoides Oliv. Leaves prevents neuroinflammation by targeting the PU.1 transcriptional signaling pathway [J]. *Bioorganic chemistry*, 2021, 116(105345.
[21] 邹傲霜，刘建仁. 基于网络药理学联合生物信息学与 WGCNA 分析探讨半夏白术天麻汤治疗急性脑梗死的分子机制 [J]. 特产研究, 2022, 44(06): 57-68+76.
[22] Djulbegovic M B, Uversky V N. Expanding the understanding of the heterogeneous nature of melanoma with bioinformatics and disorder-based proteomics [J]. *International journal of biological macromolecules*, 2020, 150(1281-93.
[23] Khan H, Ullah H, Aschner M, et al. Neuroprotective Effects of Quercetin in Alzheimer's Disease [J]. *Biomolecules*, 2019, 10(1):
[24] Zhao Q, Wei J, Zhang H. Effects of quercetin on the pharmacokinetics of losartan and its metabolite EXP3174 in rats [J]. *Xenobiotica*; the fate of foreign compounds in biological systems, 2019, 49(5): 563-8.

[25] Wu D, Zheng Z, Fan S, et al. Ameliorating effect of quercetin on epilepsy by inhibition of inflammation in glial cells [J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2020, 20(2): 854-9.

[26] Rishitha N, Muthuraman A. Therapeutic evaluation of solid lipid nanoparticle of quercetin in pentylenetetrazole induced cognitive impairment of zebrafish [J]. *Life sciences*, 2018, 199(80-7.

[27] Jang J H, Lee S H, Jung K, et al. Inhibitory Effects of Myricetin on Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation [J]. *Brain sciences*, 2020, 10(1): 32.

[28] Hassan S M, Khalaf M M, Sadek S A, et al. Protective effects of apigenin and myricetin against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice [J]. *Pharmaceutical biology*, 2017, 55(1): 766-74.

[29] Ahmed S, Khan H, Aschner M, et al. Therapeutic potential of naringin in neurological disorders [J]. *Food and chemical toxicology* : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 2019, 132(110646.

[30] Gupta G, Siddiqui M A, Khan M M, et al. Current Pharmacological Trends on Myricetin [J]. *Drug research*, 2020, 70(10): 448-54.

[31] Hou W, Hu S, Su Z, et al. Myricetin attenuates LPS-induced inflammation in RAW 264.7 macrophages and mouse models [J]. *Future medicinal chemistry*, 2018, 10(19): 2253-64.

[32] Alam W, Khan H, Shah M A, et al. Kaempferol as a Dietary Anti-Inflammatory Agent: Current Therapeutic Standing [J]. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2020, 25(18): 4073.

[33] Mbikay M, Chrétien M. Isoquercetin as an Anti-Covid-19 Medication: A Potential to Realize [J]. *Frontiers in pharmacology*, 2022, 13(830205.

[34] Shi Y, Chen X, Liu J, et al. Isoquercetin Improves Inflammatory Response in Rats Following Ischemic Stroke [J]. *Frontiers in neuroscience*, 2021, 15(555543.

[35] Cao J, Tang C, Gao M, et al. Hyperoside alleviates epilepsy-induced neuronal damage by enhancing antioxidant levels and reducing autophagy [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2020, 257(112884.

[36] Nikolic L, Shen W, Nobili P, et al. Blocking TNFα-driven astrocyte purinergic signaling restores normal synaptic activity during epileptogenesis [J]. *Glia*, 2018, 66(12): 2673-83.

[37] Kitaura J, Kawakami Y, Maeda-Yamamoto M, et al. Dysregulation of Src family kinases in mast cells from epilepsy-resistant ASK versus epilepsy-prone EL mice [J]. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950), 2007, 178(1): 455-62.

[38] Sharma S, Carlson S, Puttachary S, et al. Role of the Fyn-PKCδ signaling in SE-induced neuroinflammation and epileptogenesis in experimental models of temporal lobe epilepsy [J]. *Neurobiology of disease*, 2018, 110(102-21.

[39] Holley A J, Hodges S L, Nolan S O, et al. A single seizure selectively impairs hippocampal-dependent memory and is associated with alterations in PI3K/Akt/mTOR and FMRP signaling [J]. *Epilepsia open*, 2018, 3(4): 511-23.

[40] Williams S, Hossain M, Mishra S, et al. Expression and Functional Relevance of Death-Associated Protein Kinase in Human Drug-Resistant Epileptic Brain: Focusing on the Neurovascular Interface [J]. *Molecular neurobiology*, 2019, 56(7): 4904-15.

[41] Yang J, He F, Meng Q, et al. Inhibiting HIF-1α Decreases Expression of TNF-α and Caspase-3 in Specific Brain Regions Exposed Kainic Acid-Induced Status Epilepticus [J]. *Cellular physiology and biochemistry* : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 2016, 38(1): 75-82.

[42] Rehman R, Miller M, Krishnamurthy S S, et al. Met/HGFR triggers detrimental reactive microglia in TBI [J]. *Cell reports*, 2022, 41(13): 111867.

[43] Bronisz E, Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development [J]. *Mediators of inflammation*, 2016, 2016(7369020.

[44] Cho Y J, Kim H, Kim W J, et al. Trafficking patterns of NMDA and GABA(A) receptors in a Mg(2+)-free

cultured hippocampal neuron model of status epilepticus [J]. *Epilepsy research*, 2017, 136(143-8.

[45] Patel R K, Prasad N, Kuwar R, et al. Transforming growth factor-beta 1 signaling regulates neuroinflammation and apoptosis in mild traumatic brain injury [J]. *Brain, behavior, and immunity*, 2017, 64(244-58.

[46] Jiang W, Van Cleemput J, Sheerin A H, et al. Involvement of extracellular regulated kinase and p38 kinase in hippocampal seizure tolerance [J]. *Journal of neuroscience research*, 2005, 81(4): 581-8.

(通讯作者: 李煦照 E-mail: xuzhaoli86@yeah.net)